

報 告

75歳以上高齢者の進行・再発大腸癌に対する
ベバシズマブ+XELOX療法の検討

久保秀文, 長岡知里, 多田耕輔, 宮原 誠, 長谷川博康

独立行政法人地域医療機能推進機構徳山中央病院外科 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)

Key words : 高齢者大腸癌, ベバシズマブ+XELOX療法, 進行・再発大腸癌

和文抄録

今回われわれは75歳以上高齢者の進行・再発大腸癌に対してベバシズマブ+XELOX療法の効果について検討したので症例呈示も含め報告する。対象は当院でベバシズマブ+XELOX療法が3コース以上施行できた75歳以上高齢者の進行・再発大腸癌患者12例とした。(75-84; 平均79.2歳), 男性8女性4, 初回Stage II (4), III (3), IV (5), 治療ラインは一次治療6例, 二次治療4例, 三次治療以降2例であった。対象とした転移・再発臓器は肺: 5, 肝: 8, リンパ節: 5, 腹膜: 3例であった(重複あり)。初回投与後の治療効果はCR: 1例, PR: 5例, SD: 1例, PD: 5例, 奏効率50% (6/12例), 病勢コントロール率58.3% (7/12例), その後6ヵ月経過後の治療効果はCR: 1, PR-SD: 0, PD: 11例となり奏効率・病勢コントロール率はともに8.3% (1/12例)と極端に低下していた。本レジメンでfailureした5例は次回レジメンにおける最良効果はPR: 1例, 他の4例すべてがPDとなりその後BSCへ移行した。初回SD以上の効果を示した7例中5例は倦怠感・食欲不振を中心とした副作用のため休薬・中断を余儀なくされており, 全例が6ヵ月後の判定でPDとなっていた。75~79歳群の奏効率60% (3/5), 病勢コントロール率80% (4/5), 80歳以上群の奏効率42.3% (3/7), 病勢コントロール率42.3% (3/7)と80歳以上群では治療効果の低下が見られた。高齢

者の進行・再発大腸癌患者においてもベバシズマブ+XELOX療法による治療効果は期待できるもののいかに投与継続していくかが重要な課題である。

はじめに

高齢者人口の増加に伴い, 高齢者に化学療法を行う機会が年々増加している。大腸癌患者に占める高齢者の割合は高いにも関わらず高齢者を対象とした臨床試験は少ない。

一方で大腸癌に対する標準的レジメンであるFOLFOX療法に対して静注5-Fuをカペシタビンに置き換えたものが, XELOX療法である。FOLFOX療法に対するXELOX療法の非劣性は2つの第III相試験^{1, 2)}で確認されている。

またNO16966試験²⁾でベバシズマブをFOLFOX療法またはXELOX療法に併用することによって奏効率, 生存期間に有意な差はないもののPFSの延長が示されている。

このベバシズマブ+XELOXレジメンはCVポートフリーで外来通院にて投与可能な臨床導入された新しいレジメンである。現在, 進行・再発大腸癌における標準治療薬として日常臨床において積極的に使用されるようになってきている。しかしながら, 75歳以上高齢者の進行・再発大腸癌に対する有効性・安全性については十分に検討した報告は少ないのが現状である。そこで, 今回我々は高齢者に対するベバシズマブ+XELOX療法の効果・安全性について検討したので症例呈示も含めて報告する。

目 的

75歳以上の後期高齢者の進行・再発大腸癌に対してベバシズマブ+XELOX療法の効果・安全性についてレトロスペクティブに検討した。ベバシズマブ 7.5mg/kg (day1), オキサリプラチン (エルプラット) 130mg/m²day (day1) i.v投与, Capecitabine (ゼローダ) 10T (3000mg) 2×/day (day1-15) 経口投与; 3週1コースとした。前投薬として5HT₃受容体拮抗薬 (アロキシ0.75mg), デカドロン 6.6mgをi.v投与した。

* 今回の検討ではcapecitabine (ゼローダ) の投与量は全例3000mg/dayより開始した。

対 象

当院でベバシズマブ+XELOX療法が3コース以上施行できた75歳以上の進行・再発大腸癌患者12例とした。

患 者 背 景

表1, グラフ1へ年齢, 性別, Stage, 部位, 治療ライン (1次治療: 6例, 2次治療: 4例, 3次治療以降: 2例), 転移臓器部位 (重複あり) を示した。年齢は75-84歳 (平均年齢79.2歳) で男女比は男8:女4であった。Stage Iはなく, IVが5例 (41.7%) であった (表1)。

表1 患者背景

N=12			
年齢(平均値)	79.2歳(75-84)	治療ライン	
性別		1次治療	6(50%)
男性	8(67%)	2次治療	4(33%)
女性	4(33%)	3次治療以降	2(17%)
初回Stage		転移部位 (重複あり)	
I	0	肺	5(24%)
II	4(33%)	肝	8(38%)
III	3(25%)	リンパ節	5(24%)
IV	5(42%)	腹膜	3(14%)
部位			
結腸	11		
直腸	1		

患者背景の詳細を示す。

奏効率/病勢コントロール率

効果判定は初回治療後と効果の維持率を評価するため, その後6ヵ月経過後の2回行った。効果判定のための画像検索はPET, CT検査を用いて行い, RECIST versio1.1分類に従って判定した。その最良効果判定結果を表2に呈示する。初回の奏効率50% (6/12), 病勢コントロール率は58.3% (7/12) で比較的良好であったが, 6ヵ月後にはそれぞれ8.3% (1/12), 8.3% (1/12) と著しく低下していた。

安 全 性

全12症例の副作用に関する詳細 (症状, 出現コース, Grade, 休薬・中止について提示した。比較的早い段階 (1~2コース後) でのGrade-2以上の疲労出現頻度が4/12例 (33.3%) と高かった (表3)。また, capecitabineに特徴的なhand foot syndrome (HFS) およびオキサリプラチンに特徴的な末梢神経障害は数例に出現したが, Grade-2のHFSが1例に出現したが, 他はすべてGrade-1以下の軽微なものであった。

表2 最良総合効果 (best overall response) 判定

	N (%)
CR	1
PR	5
NC	1
PD	5
奏効率	50% (6/12)
病勢コントロール率	58.3% (7/12)

治療効果判定/奏効率/病勢コントロール率を示す。

表3 安全性

症例	症状	出現コース	Grade	休薬・中止・skip
1	副作用なし	-	-	-
2	副作用なし	-	-	-
3	副作用なし	-	-	-
4	疲労	1コース後	2	休薬なし
5	疲労	2コース後	2	休薬なし
6	疲労	2コース後	2	休薬なし
7	疲労/HFS	2コース後	3/2	skip
8	疲労	1コース後	3	中止
9	下痢	4コース後	2	中止
10	下痢	5コース後	3	中止
11	血圧上昇	4コース後	160mmHg位	skip
12	血小板減少/疲労	3コース後	2	skip

* 比較的早い段階 (1~2コース後) でのgr-2以上の疲労出現頻度が高かった。

* Grade 2以上の発現頻度は80歳未満では2/5例 (40%), 80歳以上では6/7例 (86%) と倍以上の差が見られた。

各症例の副作用を示す。

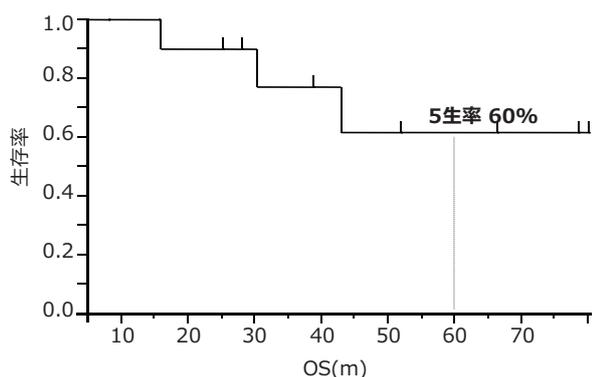


図1a 全生存期間（全例）～初診時から～5年生存率は50%であった。

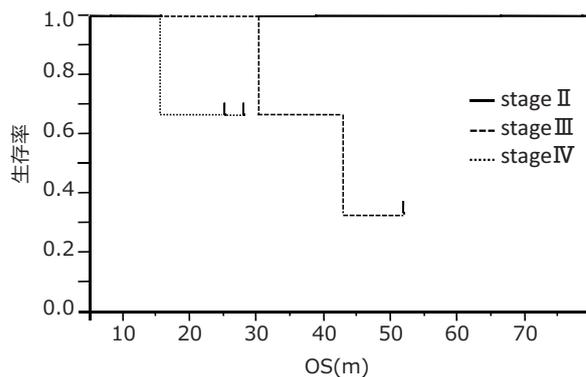


図1b 全生存期間（Stage別）～初診時から～Stage別の全生存期間を示す。

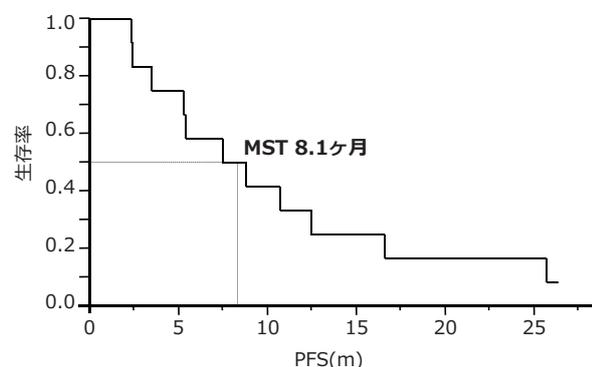


図1c 無増悪生存期間（全例）MSTは8.1ヵ月であった。

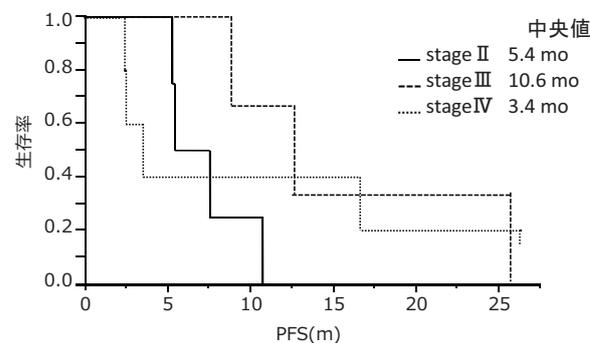


図1d 無増悪生存期間（Stage別）Stage II, III, IVの中央値は各々5.4ヵ月, 10.6ヵ月, 3.4ヵ月であった。

OS（生存率）

全例および各Stage別での生存率を示した（図1a, 図1b）。

12例全体のMSTは5.1ヵ月であった。Stage II, III, IVの中央値は各々5.1ヵ月, 8.8ヵ月, 3.4ヵ月であった。治療line別では1次, 2次, 3次ラインの生存期間中央値は各々, 7.2ヵ月, 3.6ヵ月, 5.1ヵ月であった。

PFS（無増悪生存期間）

全例および各Stage別, 各治療line別での無増悪生存率を示した（図1c, 図1d, 図2）。12例全体のMSTは8.1ヵ月であった。Stage II, III, IVの中央値は各々5.4ヵ月, 10.6ヵ月, 3.4ヵ月であった。治療ライン1次, 2次, 3次以上の中央値は各々12.7ヵ月, 7.1ヵ月, 5.3ヵ月であった。

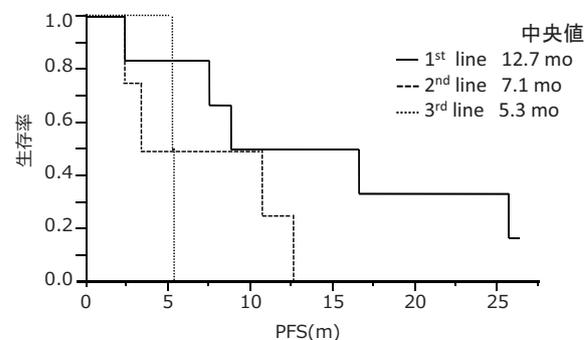


図2 無増悪生存期間（治療line別）治療ライン1次, 2次, 3次以上の中央値は各々12.7ヵ月, 7.1ヵ月, 5.3ヵ月であった。

結 果

- ・初回評価時にPDと判定された5例の次回レジメンにおける最良効果はPRが1例, 他の4例はすべてPDであり, その後BSCへ移行した。
- ・初回評価時にSD以上を示した5例は倦怠感・食欲不振を中心とした副作用のため休薬・中断を余儀なくされ, 5例全例が6ヵ月後の判定ではPDとなっていた。

・年齢別に見ると75～79歳群の奏効率は60% (4/5)であったが、80歳以上の奏効率は32.3% (3/7)、病勢コントロール率42.3% (3/7)と80歳以上では治療効果の低下が見られた。

奏効症例呈示

症例①：82歳男性，S状結腸癌（Stage II）術後腹壁再発あり．ベバシズマブ+XELOX計6コース施行し再発部腫瘍の著明な縮小を認めた（図3）。

症例②：79歳女性，S状結腸癌+多発肝転移（Stage IV）原発巣切除後1ヵ月後よりベバシズマブ+XELOX計6コース施行し肝転移巣の著明な縮小を認めた（図4）。

82歳、男性、S状結腸癌、Stage II
術後腹壁再発

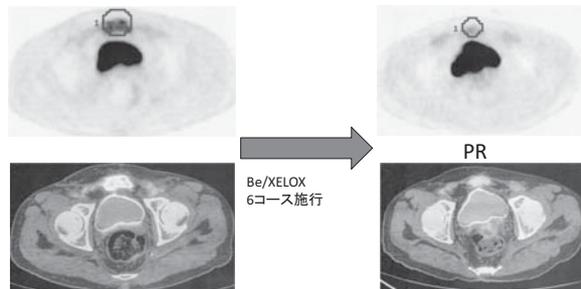


図3 症例呈示①

腹壁の局所再発に対してベバシズマブ+XELOX療法を6コース施行したところ著明な縮小（長径30%以上の縮小）を認め治療効果PRと判断された。

79歳、女性、S状結腸癌+多発肝転移、Stage IV

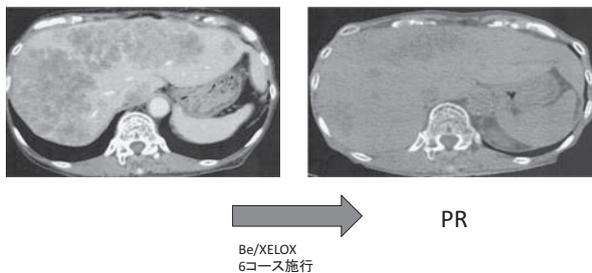


図4 症例呈示②

多発肝転移に対してベバシズマブ+XELOX療法を6コース施行したところ著明な縮小（長径30%以上の縮小）を認め治療効果PRと判断された。

考 察

WHOの定義では65歳以上を高齢者としている。高齢者を65～74歳までを前期高齢者、75歳以上を後期高齢者と2期に区分する場合と、あるいは75～84歳と85歳以上をそれぞれ中期と後期高齢者として3期に区分する場合の2通りがあるが、本稿では前期の2期区分の定義を採用し、75歳以上の後期高齢者を対象とした。

大腸癌に対する臨床試験の大多数は健常若年者を対象に実施されており、対象を高齢者に限定した臨床試験はほとんど実施されていない。また1997年から2000年に米国で施行された大腸癌の第II相または第III相試験495試験の解析で全体において高齢者が占める割合は73%であるのに対し、大腸癌臨床試験に実際に登録された患者に占める高齢者の割合は41%に過ぎなかったとされる³⁾。これは高齢者では患者自体の臨床試験への参加意識が低いこともあるが、検者が合併症のほとんどないPSが良好な高齢者を選択していることが考えられ、高リスクの前期高齢者、あるいは後期高齢者を含む一般的な高齢者の予後を、臨床試験の結果がどれだけ本当に反映しているかは不明である。

高齢者ではその実年齢の他に治療の決定に影響を与えるいくつかの要因が存在し以下の項目に注意する必要がある。

すなわち①腎機能や肝機能の低下など加齢に関連した生理学的変化が薬物代謝および毒性に影響する。②実年齢は必ずしも生理学的変化または臓器機能とは相関しない。③高齢者では化学療法の毒性が軽度であってもquality of life (QOL) が容易に悪化する可能性があること。④現在まで高齢者における化学療法の忍容性や有効性に関する情報が少ないこと、などである。

現在後期高齢者の進行・再発大腸癌に対しても標準治療に関する十分なエビデンスがあるとは言えない状況である。

Sastreら⁴⁾によると初回治療としてFUOX療法(5-Fu/LV+L-OHP)とXELOX療法を比較した第III相試験(03-TTD-01)⁵⁾の探索的解析として69歳以下と70歳以上との高齢転移性大腸癌患者の有効性・安全性を比較しており高齢者がMSTで若干不良であり、消化管の有害事象が多く発現する傾向にあるも

の、RR, PFSおよび有害事象は69歳以下および70歳以上のコホートでほぼ同様であったとしている。

また過去の臨床試験からの探索的解析では高齢者大腸癌患者に対してフッ化ピリミジンにオキサリプラチンを併用した場合、若年大腸癌と同様にフッ化ピリミジン単独と比較してRRは改善し、PFSおよびOSは延長するものの、高齢者では若年者よりGrade3以上の有害事象が増加する傾向が認められている^{4, 6, 7)}。

長島ら³⁾も70~74歳の高リスクの高齢者または後期高齢者のオキサリプラチン併用療法では好中球減少、下痢、末梢神経障害などの有害事象が増強し安全性の懸念と有効性が低下する可能性をあげている。

一方でカペシタビンは5-Fu/LV急速静注療法と比較して利便性や手足症候群以外の消化器有害事象や血液有害事象が軽減されることから高齢者においてもStageⅢの補助療法や転移性大腸癌において汎用されている。高齢者転移性大腸癌を対象としたカペシタビン単独療法では若年者と同量のカペシタビン1250mg/m²の1日2回投与(14日内服21日ごとに繰り返す)レジメンにおいても安全に投与でき有効性も若年者と同様に良好な成績が得られている⁸⁻¹⁰⁾。

また、オキサリプラチンに比べてベバシズマブの有害事象は一般的に軽微であり、動脈性血栓塞栓症以外のベバシズマブ関連有害事象の発現割合は若年者とは変わらないと報告されており^{11, 12)}、ベバシズマブ併用による有害事象増強の懸念は少ない。

また動脈性血栓塞栓症はそのものの実際の頻度は少なく、動脈性疾患の既往がありながら抗凝固療法を行っていない患者を除くと、その頻度は更に少なくなる。そのため70~74歳の高リスクの高齢者および後期高齢者においては毒性の少ないフッ化ピリミジン+ベバシズマブ併用療法が今のところ‘みなし標準治療’と考えられている^{3, 7)}。

濱口ら⁷⁾はより元気な高齢者では統合解析により若年者同様の化学療法が推奨されるが、虚弱なあるいは一般的な高齢者ではオキサリプラチンを併用しないベバシズマブ+カペシタビン療法の選択を勧めている。しかしながら虚弱とすることの定義などは規定していない。

上記の仮定を検証する試験として現在NCCTG/CALGB (NCT01279681) およびJCOGで高齢者大腸癌患者を対象とした臨床試験が2011年より

開始され、その結果が待たれるところである。その試験の対象はこれまでの一般的な臨床試験に登録されるようなより元気な高齢者を除く意図で70~74歳PS2もしくは75歳以上PS0~2の切除不能進行再発大腸癌患者とし、標準治療群をMAX studyで良好とされたフッ化ピリミジン(5-Fu/LVまたはカペシタビン)+ベバシズマブ療法に対して試験治療群のフッ化ピリミジン+オキサリプラチン(mFOLFOX7, またはベバシズマブ+XELOX療法)のPFSにおける優越性をランダム化比較第Ⅲ相試験で検証する試験である。まさにオキサリプラチンの高齢者に対する必要の是非が真に問われることとなる。

今回の我々の後ろ向き解析結果では高齢者進行・再発大腸癌患者におけるベバシズマブ+XELOX療法の初回投与に対する奏効率・病勢コントロールは比較的良好な結果であった。

75歳以上の高齢者では本療法に対する初回治療で効果が見られない症例では他レジメンでも明らかな奏効が得られなかったため本レジメンがBSC治療以降の判定レジメンと成り得る可能性も考えられた。

しかしながら、2015年3月現在、新規経口抗がん剤である経口マルチキナーゼ阻害薬のregorafenib(スチバーガ)¹³⁾やヌクレオシド系抗悪性腫瘍剤のTAS-102(ロンサーフ)¹⁴⁾も再発・進行大腸癌に対して適応追加されており、これらの薬剤も含めた今後の症例集積による再検討が必要である。

また高齢者におけるベバシズマブ+XELOX療法では比較的早期(1-2コース後)に副作用の出現が見られ、若年者に比べて一旦副作用が出現すると薬剤の再投与が困難になりやすいと考えられた。特に80歳以上の患者ではGrade 2以上の副作用が倍以上の発現頻度で見られたため副作用発現には細心の注意を払う必要がある。

高齢者においては薬剤の副作用のコントロールを行いつつ、いかに化学療法投与を継続していくかが今後の重要な課題である。

おわりに

高齢者進行・再発大腸癌患者においてもベバシズマブ+XELOX療法の初回投与に対する奏効率・病勢コントロール率は良好であったが比較的早期(1~2コース後)より副作用が出現しやすくそのコン

トロールがより重要と考えられた。(なお、本論文の要旨は第17回高齢者消化器病学会にて発表した。)

引用文献

- 1) Cassidy J, Clarke S, Diaz-Ruio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 2006-2012.
- 2) Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer : a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 2013-2019.
- 3) 長島文夫, 有馬志穂, 成毛大輔, 他. 高齢者大腸がんにおける治療戦略. *臨床内科* 2012 ; 10 : 543-548.
- 4) Sastre J, Aranda E, Massuti B, et al. Elderly patients with advanced colorectal cancer derive similar benefit without excessive toxicity after first-line chemotherapy with oxaliplatin-based combinations : comparative outcomes from the 03-TTD-01 phase III study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009 ; 70 : 134-144.
- 5) Thompson JF, Milos PM. The properties and applications of single-molecule DNA sequencing. *Genome Biol* 2011 ; 12 : 217.
- 6) Arkenau HT, Graeven U, Kubicka S, et al. Oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil/leucovorin or capecitabine in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2008 ; 7 : 60-64.
- 7) 濱口哲弥. 高齢者大腸がんに対する薬物療法. *腫瘍内科* 2011 ; 8 : 222-229.
- 8) Feliu J, Esucudero P, Llosa F, et al. Capecitabine as first-line treatment for patients older than 70 years with metastatic colorectal cancer : an oncopaz cooperative group study. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 3104-3111.
- 9) Arora NK, Reeve BB, Hays RD, et al. Assessment of quality of cancer-related follow-up care from the cancer survivor's perspective. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 1280-1289.
- 10) Kurita GP, Sjogren P, Ekholm O, et al. Prevalence and predictors of cognitive dysfunction in opioid-treated patients with cancer : a multinational study. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 1297-1303.
- 11) Kozloff MF, Sugrue MM, Purdie DM, et al. Safety and effectiveness of bevacizumab (BV) and chemotherapy (CT) in elderly patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) : results from the BRiTE prospective cohort study [abstract#454]. *Gastrointestinal Cancers Symposium* ; 2008, Jan25-27 ; Orlando, Florida, USA.
- 12) Sugrue MM, Kozloff M, Hainsworth J, et al. Safety and effectiveness of bevacizumab plus chemotherapy in elderly patients with mCRC : results from the BRiTE registry [abstract#345]. *Gastrointestinal Cancers Symposium* ; 2007 Jan19-21 ; Orlando, Florida, USA.
- 13) Grothey A, Sobrero AF, Siena S, et al. Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have progressed after standard therapies. *ASCO Meeting Abstracts. J Clin Oncol* 30 : 4S, 2012. (abstr LBA385)
- 14) Mayer RJ, Cutsem EV, Falcone A, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 1909-1919.

A Study of the Efficacy and Safety of Combination Therapy of XELOX and Bevacizumab for Elderly Patients in Over the Age of 75 with Advanced or Recurrent Colorectal Cancer.

Hidefumi KUBO, Chisato NAGAOKA,
Kousuke TADA, Makoto MIYAHARA and
Hiroyasu HASEGAWA

Department of Surgery, Tokuyama Central
Hospital, 1-1 Koda-cho, Shyunan, Yamaguchi 745-
8522 Japan

SUMMARY

We investigated the efficacy and safety of combination therapy of XELOX and Bevacizumab in late-stage elderly patients with advanced or recurrent colorectal cancer.

We report the result including a few case presentation. 12 patients who received XELOX and Bevacizumab therapy for 3 cycle or more in

our hospital were evaluated.

After first treatment, the response rate in all patients was 50% and the disease control rate was 58.3% (CR : 1/12, PR : 5/12, NC : 1/12, PD : 5/12). But 6 months later, the response rate was decreased to 8.3%. 5 cases were found to be ineffective in first treatment of this regimen, so next another chemotherapy were administered to them, but 4 of 5 were found to be ineffective and followed best supportive care. On the other hand 1 of 5 was found to be partial response. 7 cases were found to be effective, but 5 of 7 were obliged to be interrupted chemotherapy due to general fatigue or anorexia, and all of 5 were found to be progressive disease in 6 months later of first treatment. In over the age of 80, the response rate was 42.3% (3/7), the disease control rate was 42.3% (3/7). Bevacizumab and XELOX therapy was effective in elderly patients with advanced or recurrent colorectal cancer. It is very important to manage the side effects for continuity of chemotherapy.

